

氏 名	はやし こういちろう 林 滉一朗
学 位 の 種 類	博士（薬科学）
学 位 記 番 号	富医薬博甲第 267 号
学位授与年月日	平成 30 年 3 月 23 日
学位授与の要件	富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当
教 育 部 名	富山大学大学院医学薬学教育部 博士後期課程 薬科学専攻
学 位 論 文 題 目	アルキニル蛍光色素と γ -シクロデキストリンからなる ロタキサン型円偏光発光性色素の開発とその一般化
論 文 審 査 委 員	
(主査)	教 授 矢倉 隆之
(副査)	教 授 松谷 裕二
(副査)	教 授 井上 将彦 (指導教員)

論文内容の要旨

円偏光発光 (Circularly Polarized Luminescence: CPL) とは、発光分子が放射する光の左円偏光あるいは右円偏光発光成分のどちらかが、もう一方よりも強くなる現象のことである。CPL 活性な物質は、その特異な発光特性から、3D 表示デバイスの素子や新奇なバイオプローブなどの材料への応用が期待されている。中でも CPL 活性な有機発光分子は、政治的影響を受けやすい希少なレアアースが不要、有機合成化学的手法による自在な分子設計が可能などの理由から、新しい CPL 材料として特に注目されている。しかし、有機分子のみからなる CPL 色素は、レアアースを基盤とする色素と比べ、CPL の強さを規格化するための $|g_{lum}|$ 値が小さいことが問題となっていた。その難点を克服すべく、高度な分子設計を基に発光性の π 共役系有機分子を巧みに利用した研究がなされているが、合成が煩雑であるなど拡張性に乏しい。今回申請者は、 π 共役系有機分子を基盤として、発光特性に優れた CPL 分子の一般性の高い創出法を見出すべく、以下の研究を行った。

1. アルキニルピレンと γ -シクロデキストリンからなる [4]ロタキサン型円偏光発光性色素の開発^[1]

発光性の π 共役系有機分子として、申請者の所属する研究室で以前に開発したアルキニルピレンを用いることとした。そしてこのアルキニルピレンと γ -シクロデキストリン (γ -CD) を水中で混合すると、2:2 包接錯体が形成されることを見出した。さらにその包接錯体にストッパー分子を作用させ、その解離を非可逆的に阻害することで、単離可能な [4]ロタキサン型蛍光色素 **1** へと誘導した (図 1, 式 1)。得られた **1** は、アルキニルピレンのエキシマー発光のみを示し、その蛍光量子収率は $\Phi_f = 0.37$ と、エキシマー発光としては良好な結果が得られた (図 2)。これは、 γ -CD に包接された 2 分子のアルキニルピレンが互いに近接し、かつ γ -CD によって他のアルキニルピレン対から完全に隔離されていることが要因であると考えられる。キロプティカル特性を調査するため、円二色性スペクトルを測定したところ、**1** は長波長側から負→正と連続するエキシトンカップリング型の強いコットン効果を示すことが分かった (図 3: 黄緑)。この結果に励起子キラリティー法を適用すると、 γ -CD に包接された 2 分子のアルキニルピレン間に、左回りの絶対配置関係があることが示唆された。そこでモデル化合物を用いて、 γ -CD に包接された 2 分子のアルキニルピレンの安定配座を DFT 計算により求めることとした (図 4)。計算結果から、アルキニルピレン 2 分子が、左回りにねじれていることが分かり、さらに得られた最安定構造から円

二色性スペクトルを逆に計算すると、実測されたスペクトルと良い一致を示した（図 3: 青）。 CPL スペクトルを測定し $|g_{lum}|$ 値を算出すると、 1.5×10^{-2} となり、有機分子のみからなる CPL 色素としては非常に大きな値が得られた（図 5）。

2. 3,9- および 3,10-ジブロモペリレンの信頼性の高い分離法の確立と アルキニルペリレンの光物性^[2]

上述の研究によって得られた知見から、包接するアルキニルピレンから異なる蛍光分子に変えることで、容易に色素のカラーバリエーションを増やすことができると考えた。そこでまず、 γ -CD と相性が良いと考えられる多環芳香族系の蛍光分子であるペリレンに着目した。

ペリレンを官能基化する最も有効な方法は、ペリレンの臭素化であり、臭素原子を足掛かりに置換基を導入し官能基化するものである。実際、3-ブロモペリレン (2) を原料として様々な誘導体が合成されている。臭素を用いてペリレンのジブロモ化を行ったところ、2 種類の位置異性体である 3,9-ジブロモペリレン (3) と 3,10-ジブロモペリレン (4) の等量混合物が得られることが分かった。過去の文献を参考に、再結晶法によってこれらの異性体の分離を試みたが、詳細な方法が不明なため再現することができなかった。そこで申請者は、再結晶法による 3 と 4 の信頼性の高い分離法を確立することにした。試行錯誤の結果、ジブロモペリレン 3, 4 の分離は、トルエン/ヘキサン混合溶媒を用いた連続的な再結晶法によって達成しうることを見出した（図 6）。そして、得られた 3, 4、および比較のため別途調製した 2 と、様々なアセチレン誘導体との菌頭カップリングによって、アルキニルペリレン 5-16 を合成し、各種物性値を調査した（式 2, 図 7, 図 8, 表 1）。

3. アルキニルペリレンと γ -シクロデキストリンからなる [4]ロタキサン型 円偏光発光性色素の開発^[3]

上述の研究により得られたアルキニルペリレンを用いて、当該手法による CPL 色素の合成を行った。具体的な戦略としては、アルキニルピレンと同様に、2 分子の蛍光分子を 2 分子の γ -CD に包接させ、[4]ロタキサン構造へと誘導する手法を想定した。アルキニルペリレンと γ -CD の水中における会合挙動を種々のスペクトル測定によって調査したところ、水中において γ -CD は 9 とキラルな 2:2 包接錯体を形成していることが分かった。そこで、3,9-二置換ペリレンを用いて [4]ロタキサン型 CPL 色素の合成を試みることにした（図 9）。合成戦略は、前述の [4]ロタキサン 1 を合成したときと同様の手法を採用し、3% と低収率ながらもアルキニルペリレンを 2 分子内包した [4]ロタキサン 21 を得た。得られた 21 の CPL スペクトルを測定したところ、21 は 1 と同等な強さの CPL 特性を有していることが分かった。

4. テンプレートクリック法によるアルキニルピレン内包 [8]ロタキサン型 円偏光発光性色素の開発^[4]

これまでの研究で、発光特性に優れた [4]ロタキサン型 CPL 色素 **1** および **21** を開発することに成功した。しかしこれら色素には、合成収率が数パーセントと極めて低いという問題点があった。そこでまず、**1** の合成収率を改善すべく分子設計を見直すこととした。最終的に、キューカビット[6]ウリル (CB6) を用いたテンプレートクリック法によるロタキサン合成に着目し、アルキニルピレンが γ -CD と CB6 を貫通した [8]ロタキサンを設計した (図 10)。具体的な分子設計としては、アルキニルピレンの側鎖に第二級アンモニウムカチオンを導入し、側鎖の末端にもアルキニル基を導入した。ストッパー分子にも、同様にアンモニウムカチオンを導入し、側鎖の末端にはアジド基を導入した。アルキニルピレンと γ -CD からなる 2:2 包接錯体に対し、CB6 とストッパー分子を添加すると、CB6 と γ -CD 間の水素結合およびアルキニルピレンのカチオンとの相互作用を足掛かりして、CB6 が包接錯体に接近する。さらに、CB6 はストッパー分子とも相互作用することで、ロタキサンの構成成分が自発的に反応しやすい位置に集合し、最後にクリック反応が進行することで効率的にロタキサンを形成する分子設計とした。実際に、テンプレートクリック法によるロタキサン合成を行うと、51% の単離収率で目的の [8]ロタキサン **22** が得られた。得られた **22** の CPL スペクトルを測定したところ、**22** は従来型の [4]ロタキサン **1** と同等な CPL 特性を有していることが分かった。

以上の研究から、2 分子の蛍光色素を 2 分子の γ -CD に包接し、ロタキサン構造に誘導する戦略は、高い $|g_{lum}|$ 値を示す CPL 色素を開発する有効な手法となることが分かった。また、CB6 を用いたテンプレートクリック法によるロタキサン合成では、従来の方法に比べ高い収率で所望のロタキサンを与え、さらに得られた [8]ロタキサンは、従来型の [4]ロタキサンと同様に優れた CPL 特性を発現することが分かった。今後の展望としては、上記の分子設計を基に、包接する蛍光分子を様々に変えることで、発光特性に優れた CPL 色素のカラーバリエーションを増やすことがある。

参考文献

- 1) M. Inouye, K. Hayashi, Y. Yonenaga, T. Itou, K. Fujimoto, T. Uchida, M. Iwamura, K. Nozaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 14392–14396. 2) K. Hayashi, M. Inouye, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 29, 4334–4337. 3) K. Hayashi, H. Koike, M. Iwamura, K. Nozaki, M. Inouye, in preparation. 4) K. Hayashi, S. Sugawara, H. Koike, M. Iwamura, K. Nozaki, M. Inouye, in preparation.

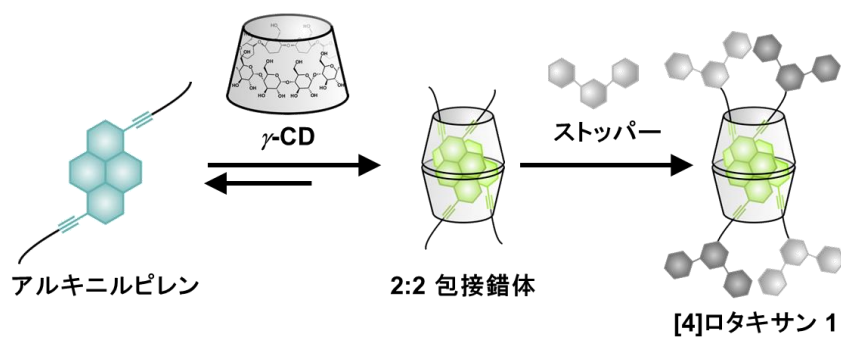
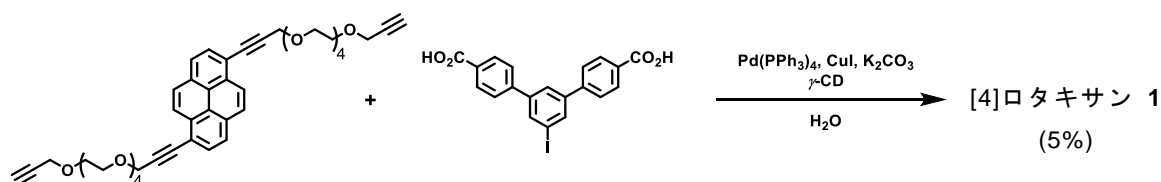


図 1. [4]ロタキサン 1 の合成の概念図



式 1. [4]ロタキサン 1 の合成

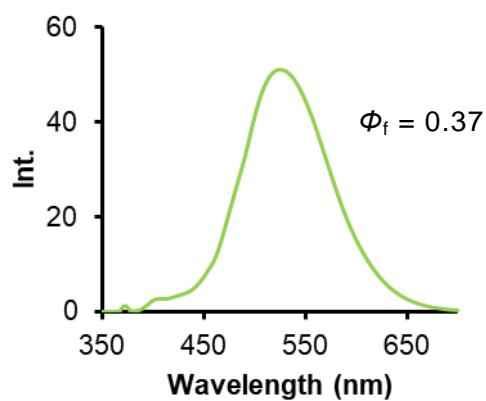


図 2. [4]ロタキサン 1 の蛍光スペクトル

H_2O with NH_3 , $[1] = 1.5 \times 10^{-5} \text{ M}$,
25 °C, path length = 10 mm, λ_{ex}
= 370 nm.

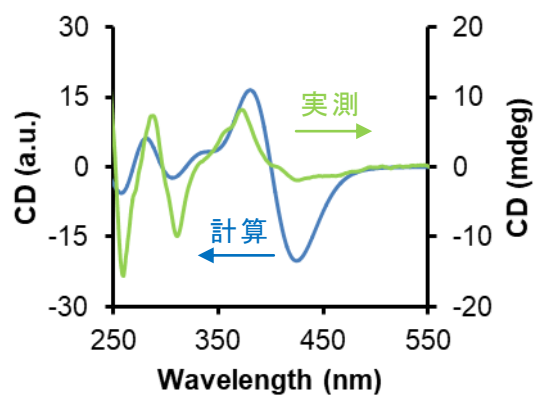


図 3. [4]ロタキサン 1 の円二色性スペクトルと計算によって得られたスペクトル

H_2O with NH_3 , $[1] = 1.5 \times 10^{-5} \text{ M}$,
25 °C, path length = 10 mm,
TD-DFT (B3LYP/6-31G).

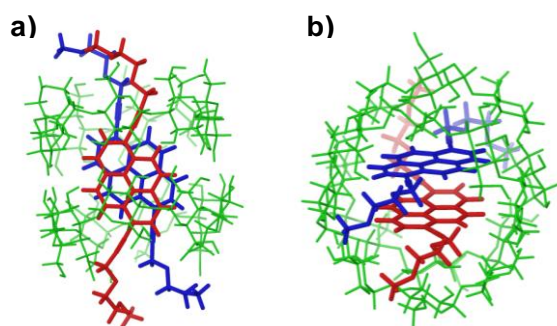
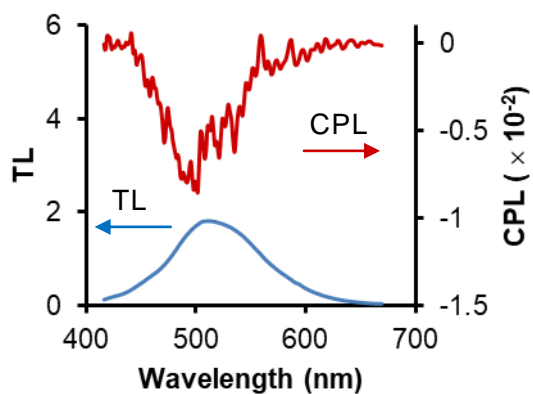


図 4. 想定される γ -CD 内のアルキニルピレン 2 分子の配座

(a) 側面図, (b) 上面図. γ -CD : 緑, アルキニルピレン: 赤・青, B3LYP/6-31G.



$$g_{\text{lum}} = \frac{2 \times \text{CPL}}{\text{TL}} \quad \begin{aligned} \text{CPL} &= I_L - I_R \\ \text{TL} &= I_L + I_R \end{aligned}$$

(I_L : 左円偏光発光強度, I_R : 右円偏光発光強度)

図 5. [4]ロタキサン 1 の CPL スペクトル

H_2O with NH_3 , $[1] = 4.5 \times 10^{-5} \text{ M}$, 25°C , path length = 10 mm, $\lambda_{\text{ex}} = 300\text{--}350 \text{ nm}$.

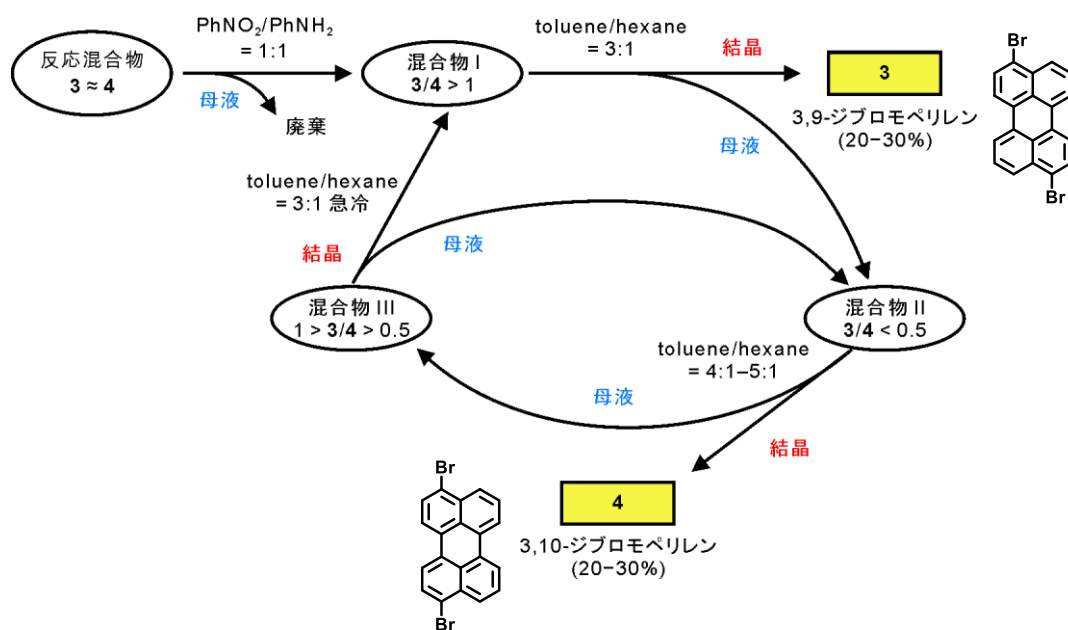
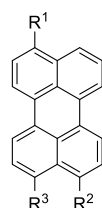
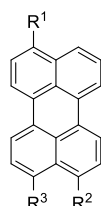
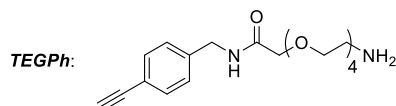
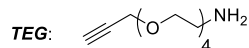
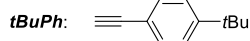


図 6. 連続的な再結晶法によるジブロモペリレンの精製法



- 2: $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{H}$
 3: $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{Br}, R^3 = \text{H}$
 4: $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Br}$
 5: $R^1 = \text{TMS}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{H}$
 6: $R^1 = \text{TMS}, R^2 = \text{TMS}, R^3 = \text{H}$
 7: $R^1 = \text{TMS}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{TMS}$
 8: $R^1 = \text{TEG}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{H}$
 9: $R^1 = \text{TEG}, R^2 = \text{TEG}, R^3 = \text{H}$
 10: $R^1 = \text{TEG}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{TEG}$

- 11: $R^1 = t\text{BuPh}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{H}$
 12: $R^1 = t\text{BuPh}, R^2 = t\text{BuPh}, R^3 = \text{H}$
 13: $R^1 = t\text{BuPh}, R^2 = \text{H}, R^3 = t\text{BuPh}$
 14: $R^1 = \text{TEGPh}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{H}$
 15: $R^1 = \text{TEGPh}, R^2 = \text{TEGPh}, R^3 = \text{H}$
 16: $R^1 = \text{TEGPh}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{TEGPh}$

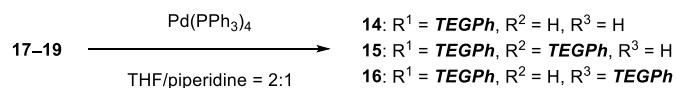
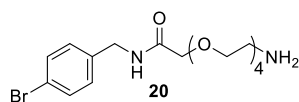
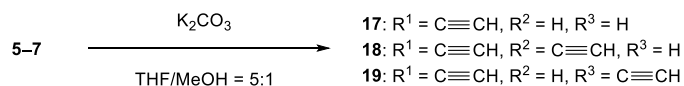
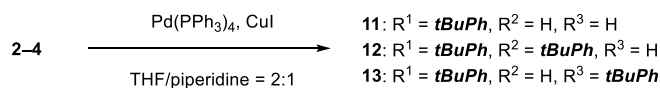
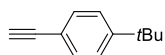
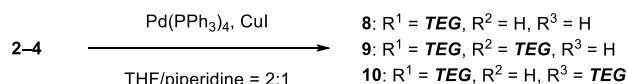
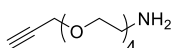
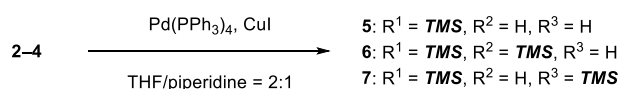


NBS/DMF
for **2**

Br₂/benzene
for **3** and **4**

- 2: $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{H}$
 3: $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{Br}, R^3 = \text{H}$
 4: $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Br}$

Perylene
 ($R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$)



式 2. アルキニルペリレン 5-16 の合成

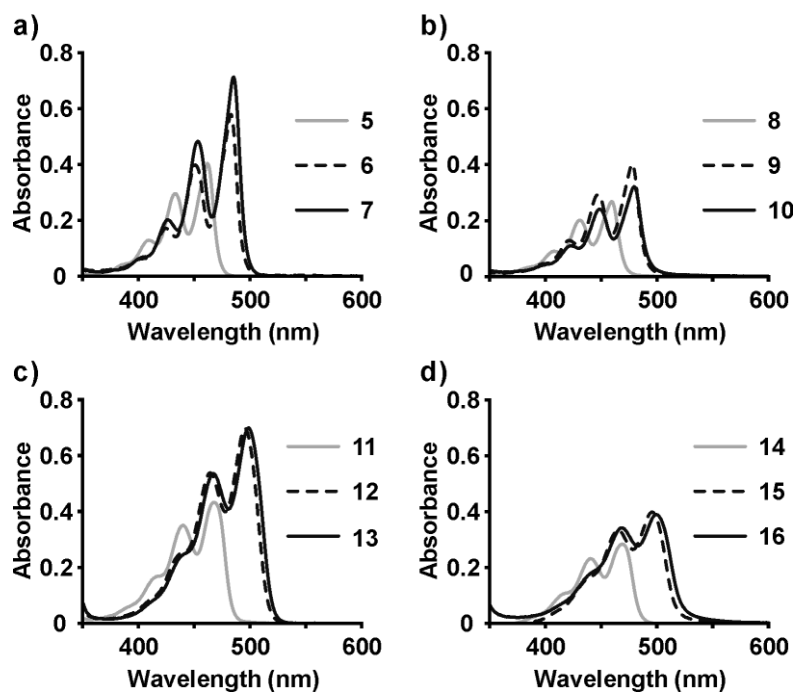


図 7. アルキニルペリレン 5–16 の UV-vis スペクトル
CHCl₃, 1.0×10^{-5} M, 25 °C, path length = 10 mm.

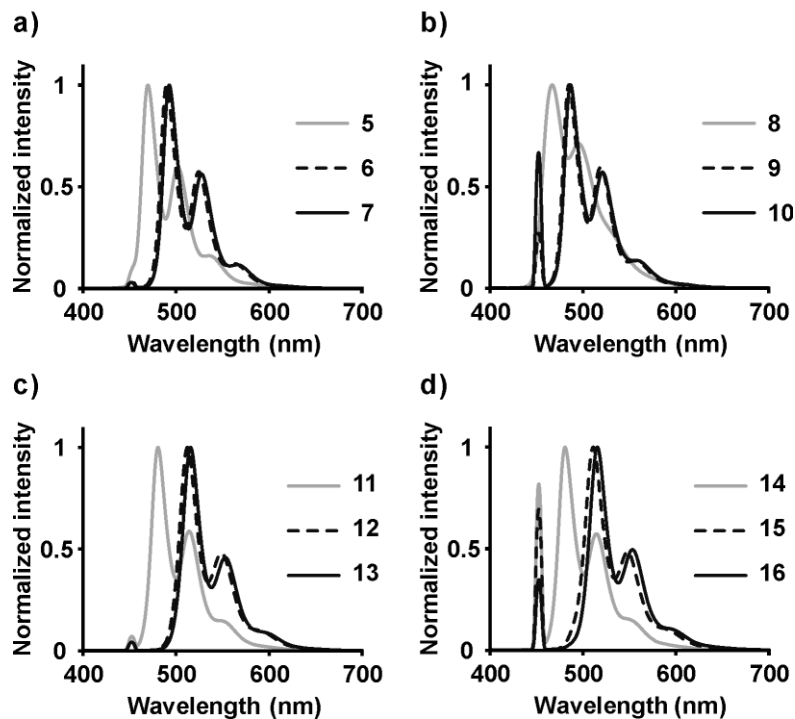


図 8. アルキニルペリレン 5–16 の蛍光スペクトル
CHCl₃, 1.0×10^{-5} M, 25 °C, path length = 10 mm, λ_{ex} = 450 nm.

表 1. アルキニルペリレン 5-16 の CHCl_3 中における
光物性値のまとめ

λ_{abs} : 最大吸収波長, ε : モル吸光係数, λ_{em} : 極大発光
波長, ϕ_f : 蛍光量子収率.

アルキニルペリレン	吸収		発光	
	λ_{abs} (nm)	ε ($\times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	λ_{em} (nm)	ϕ_f
5	462	4.4	470	0.95
6	483	6.3	490	0.65
7	486	7.1	493	0.79
8	460	2.5	468	0.69
9	478	3.7	485	0.47
10	480	3.1	487	0.42
11	468	4.5	481	0.54
12	496	6.9	512	0.54
13	499	6.7	516	0.73
14	470	2.7	481	0.62
15	496	4.3	511	0.62
16	500	4.6	516	0.46

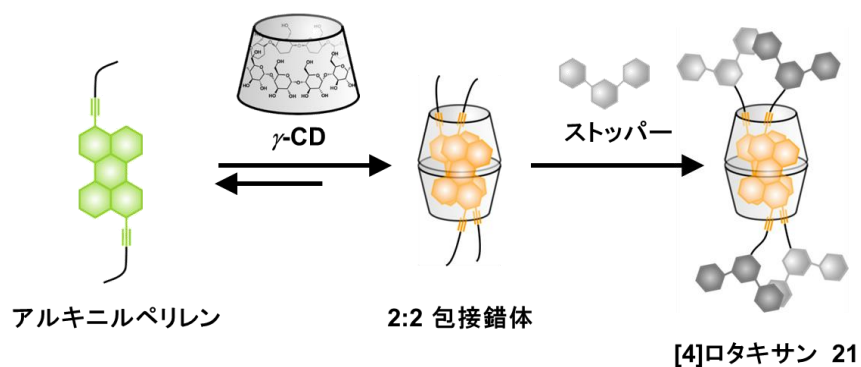


図 9. [4]ロタキサン 21 の合成の概念図

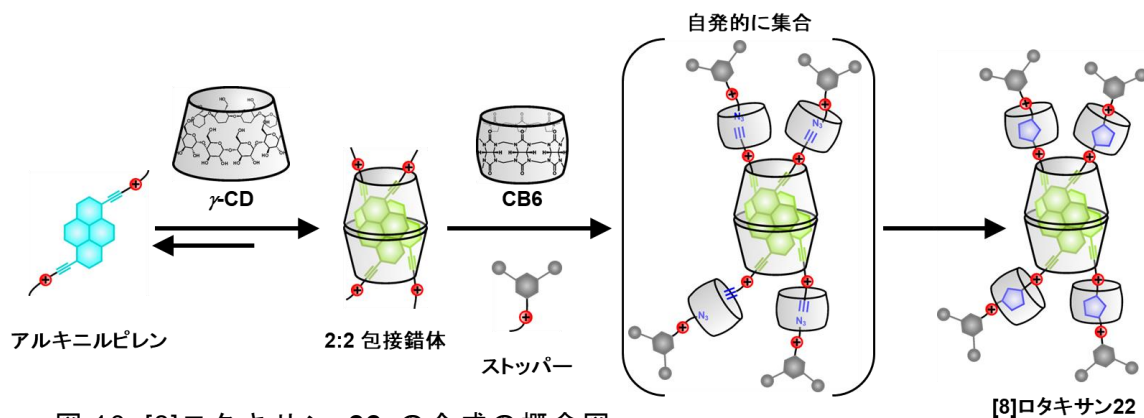


図 10. [8]ロタキサン 22 の合成の概念図

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

円偏光発光 (Circularly Polarized Luminescence: CPL) とは、発光分子が放射する光の左円偏光あるいは右円偏光発光成分のどちらかが、もう一方よりも強くなる現象のことである。CPL 活性な物質は、その特異な発光特性から、3D 表示デバイスの素子や新奇なバイオプローブなどの材料への応用が期待されている。中でも CPL 活性な有機発光分子は、政治的影響を受けやすい希少なレアアースが不要、有機合成化学的手法による自在な分子設計が可能などの理由から、新しい CPL 材料として注目されている。しかし有機発光分子を利用した場合、円偏光発光の効率を示す $|g_{lum}|$ 値が小さい、合成が煩雑であるなどの問題点が残されており、発光特性に優れた CPL 色素の創出方法に関するブレイクスルーが必要であるといえる。申請者は以下の研究を通して、超分子化学をベースとして発光特性に優れた CPL 色素を開発し、その手法の一般性を検証した。

アルキニルピレンと γ -シクロデキストリンからなる [4]ロタキサン型円偏光発光性色素の開発

発光性の π 共役系有機分子として、申請者の所属する研究室で開発したアルキニルピレンを用いた。そしてこのアルキニルピレンと γ -シクロデキストリン (γ -CD) とが、2:2 包接錯体を形成することを見出した。その包接錯体にストッパー分子を作用させ、その解離を非可逆的に阻害することで、ピレン-[4]ロタキサン型 CPL 色素を合成した。当該色素は、アルキニルピレンの黄緑色のエキシマー発光のみを示し、その蛍光量子収率は $\Phi_f = 0.37$ と、エキシマー発光としては良好な結果が得られた。円二色性スペクトルを測定したところ、長波長側から負→正と連続するエキシトンカップリング型の強いコットン効果を示した。これに励起子キラリティ法を適用し、また量子化学計算からも、 γ -CD に包接された 2 分子のアルキニルピレン間に、左回りの絶対配置関係があることが明らかになった。CPL スペクトルを測定し $|g_{lum}|$ 値を算出すると、 1.5×10^{-2} となり、有機分子のみからなる CPL 色素としては非常に大きな値が得られた。

3,9- および 3,10-ジブロモペリレンの信頼性の高い分離法の確立とアルキニルペリレンの光物性

ピレンと同じ多環芳香族系の蛍光分子であるペリレンに着目し、臭素を用いてジブロモ化を行ったところ、2 種類の位置異性体、3,9-および 3,10-ジブロモペリレンの等量混合物が得られた。過去の文献を参考にしてこれらの異性体の分離を試みたが、詳細が不明なため再現することができなかった。申請者は試行錯誤を重ね、トルエン/ヘキサン混合溶媒を用いた連続的な再結晶法によって異性体の分離を達成した。そして、得られたジブロモペリレンを基に様々なアルキニルペリレンを合成し、その光物性を調査した。

アルキニルペリレンと γ -シクロデキストリンからなる [4]ロタキサン型円偏光発光性色素の開発

3,9-および 3,10-ジアルキニルペリレンと γ -CD の水中における会合挙動を、各種スペクトル測定によって調査した。その結果、水中において 3,9-二置換ペリレンは γ -CD とキララな 2:2 包接錯体を形成し、オレンジ色のエキシマー発光を示すことが分かった。そして 3,9-二置換ペリレ

ンを基に、ピレン-[4]ロタキサンと同様な手法を用いて、ペリレン-[4]ロタキサン型 CPL 色素を合成した。当該色素の CPL スペクトルを測定し $|g_{lum}|$ 値を算出すると、 2.1×10^{-2} となり、当該色素はピレン-[4]ロタキサンと同等な強さの CPL 特性を有していることが明らかになった。

テンプレートクリック法によるアルキニルピレン内包 [8]ロタキサン型円偏光発光性色素の開発

ピレン-[4]ロタキサンの合成収率 (5%) を改善すべく分子設計を見直した。そこで、キューカビット[6]ウリル (CB6) を用いたテンプレートクリック法によるロタキサン合成に着目し、アルキニルピレンが γ -CD と CB6 を貫通した [8]ロタキサンを設計した。具体的な分子設計としては、アルキニルピレンの側鎖に第二級アンモニウムカチオンを導入し、側鎖の末端にもアルキニル基を導入した。ストッパー分子にも、同様にアンモニウムカチオンを導入し、その末端にはアジド基を導入した。ロタキサンの構成成分が自発的に反応しやすい位置に集合し、最後にクリック反応が進行することで効率的にロタキサンを形成する分子設計とした。実際に、テンプレートクリック法によるロタキサン合成を行うと、51% と従来型のピレン-[4]ロタキサンの約 10 倍もの収率で目的のピレン-[8]ロタキサンが得られた。当該色素の CPL スペクトルを測定し、 $|g_{lum}|$ 値を算出すると 1.5×10^{-2} となり、従来型のピレン-[4]ロタキサンと同等な CPL 特性を有していることが明らかになった。

以上の研究から申請者は、発光特性に優れた CPL 色素を開発する一般性の高い手法を見出した。今後、上記の分子設計を基に、包接する蛍光分子を様々に変えることで、CPL 色素のカラーバリエーションを増やし、それを通して本分子設計のさらなる一般性の検証が望まれる。

主査および副査は、申請者 林 滉一朗君に面接試験を行うと共に論文内容を綿密に審査し、この論文が博士 (薬科学) を受けるに値すると判断した。

- 1) M. Inouye; K. Hayashi; Y. Yonenaga; T. Itou; K. Fujimoto; T. Uchida; M. Iwamura; K. Nozaki, A Doubly Alkynylpyrene-Threaded [4]Rotaxane That Exhibits Strong Circularly Polarized Luminescence from the Spatially Restricted Excimer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53, 14392–14396, **2014**.
- 2) K. Hayashi; M. Inouye, Reliable and Reproducible Separation of 3,9- and 3,10-Dibromoperylene and the Photophysical Properties of Their Alkynyl Derivatives, *Eur. J. Org. Chem.*, 29, 4334–4337, **2017**.